Lane Medical Library

Ueber Gametenbildung bei Impfmalaria

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Andres Torres
aus Upata (Venezuela)

Tag der Promotion: 6. 2. 1928

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstraße 44.

145

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Grotjahn
Referenten: Prof. Dr. V. Schilling.
Prof. Dr. His.

Meinen lieben Eltern

gewidmet

Inhalt.

Zweck und Wesen der Impfmalaria.
Literatur über Gametenbildung.
(Angeblich) gametenfreie Stämme. Uebertragung nur wenn Gameten vorhanden.
Eigene Untersuchungen.
Gefahr der Mückenübertragung, gering f. Deutschland, groß für Malarialänder wie Venezuela.
Verhütung der Uebertragungsgefahr: Verwendung gametenfreier Stämme und möglichste Isolierung des Geimpften.
Zusammenfassung.

Die in neuerer Zeit immer mehr in den Vordergrund tretende Bedeutung der therapeutischen Beeinflußbarkeit und Heilbarkeit der progressiven Paralyse durch Impfung mit Malariaplasmodien stellt nicht einen vollkommenen neuartigen Gedanken dar, sondern die weitere Entwicklung und den Ausbau einer Vorstellung, die bereits im Altertum ihre Vertreter hatte Schon Hippokrates und Galen beobachteten einen milderen Verlauf der Psychosen unter der Einwirkung interkurrenter fieberhafter Erkrankungen. Diese Beobachtungen, die die grundlegenden Ideen der heutigen Impftherapie vorwegnahmen, gerieten später zum größten Teil in Vergessenheit. Lange Zeit hindurch wurde die Paralyse, deren Aetiologie man nicht kannte, für ein unheilbares Leiden gehalten.

Als Noguchi und Jahnels durch den Nachweis der luetischen Natur der Krankheit Licht in das viel umstrittene Problem der Entstehungsbedingungen der Paralyse brachten, glaubte man mit den üblichen antiluetischen Mitteln (Quecksilber, Jod, Salvarsan) eine günstige Beeinflussung des Prozesses erreichen zu können. So verheißungsvoll diese Behandlungsweise anfangs erschien, um so bitterer war man enttäuscht, als sich diese Hoffnungen nicht erfüllten, und die Paralyse auch weiterhin unbeeinflußbar blieb. In dieser aussichtslosen therapeutischen Situation erinnerte man sich an kasuistische Angaben einer Reihe von Autoren aus der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts über die günstige Einwirkung zufälliger fieberhafter Erkrankungen (Typhus, Variola, usw.) auf Geisteskrankheiten.

Es war Wagner-Jauregg, der im Jahre 1887 in seiner Arbeit „Ueber die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psy-

chosen" den Vorschlag machte, „das Heilmittel, das die Natur in der Erzeugung von fieberhaften Krankheiten besitzt, in zweckbewußter Weise in die Therapie der Psychosen einzuführen." Er empfahl schon damals die Verwendung der Malaria zu diesem Zweck.

Aber die ersten praktischen Versuche in dieser Richtung wurden damals mit Streptokokken aus einem Gesichtserysipel angestellt; doch hatten diese Versuche keinen positiven Erfolg. Es kam zu keiner Allgemeinreaktion, möglicherweise deswegen, weil die Patienten in der Anstalt, in der damals das Erysipel endemisch war, immun geworden waren.

Anstatt der direkten Einverleibung von virulenten Bakterien benutzte Wagner-Jauregg im Anschluß an dessen Darstellung durch Koch das Tuberkulin als therapeutisches Mittel; die so behandelten Fälle hatten eine durchschnittlich längere Lebensdauer und häufigere Remissionen als die Kontrollfälle.

Im Laufe der langjährigen Versuche stellte sich indessen heraus, daß besonders diejenigen Fälle den günstigsten Verlauf und die besten Remissionen zeigten, bei denen die Besserung im Anschluß an eine spontan eingetretene Infektionskrankheit zustandegekommen war.

Diese Beobachtungen führten Wagner-Jauregg dazu, seine ursprüngliche Idee, künstliche Infektionen zur Therapie der Paralyse zu verwenden, wiederaufzunehmen. Er wählte dazu die Erreger der Malaria Tertiana, weil diese Krankheit durch ihre leichte Uebertragbarkeit und die Möglichkeit, den Verlauf jederzeit durch Chinin zu beherrschen, wesentlich günstigere Bedingungen darbot als andere Infektionen.

Im Jahre 1917 begann er die ersten Versuche der Impftherapie mit Malaria Tertiana an 9 Paralytikern. Die günstigen Resultate der Behandlung während einer zweijährigen Beobachtungszeit veranlaßten zur Wiederaufnahme der Malariatherapie eine so allgemeine Verbreitung und Anerkennung auch im Auslande

erworben, daß sie als die aussichtsreichste und wirkungsvollste Behandlungsmethode der progressiven Paralyse angesehen werden kann. Die Impfmalaria mit Tertiana zeigt gegenüber der spontanen Malariainfektion wesentliche klinische Unterschiede; der allgemeine Krankheitsverlauf ist ein bedeutend gutartigerer, der Typus der Fieberanfälle ungleichmäßiger und variabler, sie ist mit Chinin leichter und sicherer zu kupieren und zeigt im Gegensatz zur natürlichen Infektion keinerlei Neigung zu Rezidiven. Hierin liegen die Vorteile der Tertianaimpfung für die therapeutische Verwendung.

Dem klinischen Bilde der Tertiana-Impfmalaria entspricht der parasitologische Befund.

Bevor wir in die Darstellung der parasitologischen Besonderheiten der Impftertiana eintreten, erscheint es zweckmäßig, eine Uebersicht über die Entwicklung der Plasmodien bei der normalen Tertiana zu geben.

Bekanntlich wird die Malaria durch den Stich der Mücke Anopheles maculipennis auf den Menschen übertragen. Diese Uebertragung geht in der Weise vor sich, daß beim Stich die Sporozoiten, die in der Speicheldrüse der Mücke lagen, in das Blut des Menschen eindringen; sie wandern in die Erythrocyten ein, wachsen, werden rundlich, zeigen amöboide Bewegung und zerfallen schließlich in die sogenannten Merozoiten, die ihrerseits wieder in neue Erythrocyten einwandern. Auf diese Weise werden durch Fortsetzung der Teilung (Schizogonie) immer neue Blutkörperchen infiziert. Aus den Merozoiten, die die asexuale Form des Parasiten darstellen, entwickeln sich nach einer gewissen Zeit (bei der Tertiana ca. 11 Tage) die als Gametocyten (M. Hartmann) bezeichneten Geschlechtsformen.

Die Frage, warum in manchen Fällen Gametocyten entstehen, während in anderen Fällen die Bildung von Geschlechtsformen unterbleibt, ist vorläufig nicht bestimmt zu beantworten. Wahr-

scheinlich spielen die Immunkräfte des Wirtskörpers hier eine Rolle. So hat z. B. durch Injektion kleiner Eigenblutmengen bei bis dahin gametenfreien Patienten Gametozytenbildung hervorrufen können. Ferner läßt sich die Entstehung von Gametocyten nach Beobachtungen italienischer Forscher durch kleine Chiningaben anregen bzw. beeinflussen. Aus den Gametozyten entwickeln sich durch Reduktionsteilung die Gameten.

Die Gameten sind meist größer als die Schizonten und weniger beweglich; sie sind stärker pigmentiert und besitzen keine Nahrungsvacuole.

Man unterscheidet Makro- und Mikrogameten (Schaudinn) Aus den chromatinreicheren Formen entwickeln sich die Mikrogameten, während aus den chromatinärmeren die weiblichen Geschlechtsformen (Makrogameten) entstehen.

Die Zahl edr Gameten ist im Anfang der Fieberatacke relativ groß; nach etwa 12 Stunden verringert sich die Menge der Gameten. Nach Ruge schwankt der Prozentsatz der Geschlechtsformen bei frischen Fällen zwischen 25—56 %. Allgemein betrachtet scheint die Anzahl der Makrogameten größer zu sein als die der männlichen Formen. (Ziemann).

Die Mikrogameten sind kleiner als die weiblichen Formen und sind durch die Fähigkeit zur Geißelbildung charakterisiert. Das anfangs ruhig im Zellkörper liegende Pigment gerät in eine „schwärmende“ Bewegung und die ganze Zelle führt zuckende Bewegungen aus. Dann treten aus der Peripherie des Protoplasmas 4—6, bisweilen sogar 10 (Thomsen) dünne etwa 20—25 μ lange Geißelfäden hervor, die peitschenartig umherschlagen. Bisweilen kann die Geißelbildung ausbleiben, es kommt nur zur Abschnürung von rundlichen Protoplasmastücken, die von lebhaft beweglichem Pigment erfüllt sind. (Ziemann). Die Geißelfäden reißen sich schließlich vom Zellkörper los und schwimmen frei umher. Die Geißelfäden entsprechen funktionell den Spermato-

zoen der mehrzelligen Organismen, sie dringen im Magen des Anopheles in die weiblichen Gameten ein und bewirken die Befruchtung.

Ueber die Entstehungsbedingungen der Mikrogameten hat man verschiedene Ansichten geäußert. E. Rose hat darauf hingewiesen, daß vielleicht die Temperaturerniedrigung, die das Blut beim Uebergang aus dem warmblütigen Organismus in den Anopheles erfährt, die Entwicklung von Mikrogameten begünstigt. Ziemann hat hierfür die Aenderung der Oberflächenspannung des Blutes beim Austritt aus dem Wirtskörper für wesentlich gehalten, vielleicht sind auch Aenderungen der Dichtigkeit des Serums von Bedeutung (v. Prowaczek).

Die Bildung von Makro- und Mikrogameten, und die Befruchtung in der Anopheles kann als eine „Conditio sine qua non“ für die Weiterverbreitung der Malaria angesehen werden, eine Tatsache, auf deren große praktische Bedeutung weiter unten eingegangen wird.

Aus den befruchteten Makrogameten entwickeln sich die Zygoten die hier als Ockineten bezeichnet werden (Schaudinn, Lühe); sie durchdringen die Magenwand der Mücke und entwickeln sich zu Oocysten, die in ihrem Innern Tochtercysten bilden, aus denen die Sporozoiten entstehen. Diese wandern in die Speicheldrüse der Mücke ein und werden von dort aus beim Stechen wiederum auf den Menschen übertragen.

Gegenüber diesem Entwicklungsverlauf bei der natürlichen Malaria zeigt das parasitologische Bild der Impfmalaria entsprechend der Verschiedenheit der klinischen Befunde wesentliche Abweichungen. Zunächst ist für die Impfmalaria die geringe Anzahl der Plasmodien im Blut charakteristisch; auch zeigen die Parasiten eine geringere Pigmentierung als normal. Das wesentliche parasitologische Kennzeichen der Impfmalaria ist aber die überaus geringe oder fehlende Bildung von Gametocyten.

Eine Anzahl von Autoren, namentlich der Hamburger Schule (Mühlens, Kirschbaum u. Weygand) haben im Blute ihrer Fälle zum Teil sehr große Parasitenmengen gefunden und auch ausnahmslos Gameten meist schon 6—7 Tage nach dem Auftreten der Schizonten beobachtet. Jedoch stehen diese Befunde der Hamburger Schule im Gegensatz zu den Resultaten der Mehrzahl der anderen Beobachter; so fanden Doerr u. Kirschner eine auffallende Gametenarmut des Blutes. Nur in wenigen Fällen wurden in dem 8.—10. Anfall einige wenige Gameten beobachtet. Diese Autoren glaubten die leichte Beeinflußbarkeit der Impftertiana durch Chinin mit der Gametenarmut ihrer Fälle erklären zu können, da bekanntlich die Gameten, die am meisten chininresistente Form der Malariaplasmodien darstellen.

Doch haben Mühlens, Weygand u. Kirschbaum bei ihren gametenreichen Paralytikern dieselbe günstige Chininwirkung gefunden. Doerr u. Kirschner vermuteten, daß der reichliche Gametenbefund der Hamburger Schule dadurch zustande käme, daß der Tertianastamm nicht von Patient zu Patient in fortlaufenden Passagen weiter verimpft, sondern daß immer wieder frische Stämme verwandt wurden. Doch haben die Hamburger Autoren auch noch nach 30 Passagen derselben Stämme Gametenbildung beobachtet.

Vielleicht spielt eine Verschiedenheit der Stämme in Bezug auf geringere oder stärkere Tendenz zur Gametenbildung hier eine Rolle, möglicherweise auch die verschiedene Chininempfindlichkeit oder Gewöhnung der Patienten.

Russische Autoren (Epstein, Rubinstein, E. Meltschnikoff) haben neuerdings ein rasches Auftreten und verhältnismäßiges Ueberwiegen der Gameten über asexualen Formen durch Autotransfusion kleiner Eigenblutmengen, die zwei bis drei Mal wiederholt wurde, erzielt. Es scheint, daß unter dem Einfluß der Autohaemotherapie eine gewisse Beeinflussung der Parasiten

auf dem Umweg über den Organismus im Sinne einer Anregung der Gametenbildung zustande kommt.

An der Wiener Klinik (Wagner-Jauregg) hat man nur im Anfang der Impftherapie in sehr wenigen Fällen und auch dann erst nach dem 8.—9. Anfall spärliche Gameten gefunden.

Während der letzten zwei Jahre sah man trotz gründlichster Untersuchungen überhaupt keine Gameten mehr (Gerstmann) Diese Befunde sind in neuerer Zeit von Plehn für seine Tertianastämme bestätigt worden. Gerstmann sieht in dem Aufhören der Gametenbildung eine Art „degenerative Atrophie" des Parasitenstammes, indem der sexuale Anteil des Generationszyklus durch den asexualen, nur schizogonischen Teil verdrängt wird. Dieser Ausfall der generativen Phase des Entwicklungszyklus ist wahrscheinlich eine Folge der künstlichen Ausschaltung der Anophelespassage, während deren bekanntlich der wesentliche Teil der Gametenreifung und die Befruchtung stattfindet. Die Bedingungen der künstlichen Passagen von Mensch zu Mensch ermöglichen den Plasmodien eine rein vegetative Fortpflanzungsweise, die schließlich zu einer Unfähigkeit des Stammes zur Gametenbildung führt, die auch unter experimenteller Wiederherstellung der natürlichen Uebertragungsverhältnisse (Anopheles-Passage) beibehalten wird. Wahrscheinlich findet so die Entstehung gametenfreier Stämme ihre biologische Erklärung.

Diese Tatsache hat eine eminent praktische Bedeutung für die Verwendbarkeit der Impftherapie der Paralyse namentlich in malariaendemischen, von Anopheles bewohnten Gebieten; es ist einleuchtend, daß in anophelenfreien Gegenden epidemiologischen Bedenken gegen Impftherapie von vornherein gegenstandslos sind, da ja die spontane Infektion den Stich des Anopheles zur unbedingten Voraussetzung hat.

Die klinische und parasitologische Spezifizität der Impfmalaria gegenüber der spontanen macht es wahrscheinlich, daß auch der epidemiologische Charakter der künstlichen Infektion von dem

der natürlichen weitgehende Abweichungen zeigt. Aus diesen Gedankengängen heraus hat Wagner-Jauregg 1924 die Durchführung experimenteller Untersuchungen über die Uebertragbarkeit der Impfmalaria durch Anopheles an seiner Klinik veranlaßt. Aufgabe der Untersuchung, die von Barzilai-Vivaldi und Kauders durchgeführt wurde, war die Feststellung, ob erstens eine Infektion von Mücken mit Impfmalaria unter möglichst den natürlichen Verhältnissen angepaßten Bedingungen zustande käme, zweitens, ob, falls die Mückeninfektion gelang, von diesen aus neue malariafreie Patienten infiziert werden könnten.

Die zum Experimente verwendeten Anopheles maculipennis stammten, um ihre Malariafreiheit sicher zu stellen, aus einer Laboratoriumszucht in Rom, wo sie aus Eiern gezüchtet worden waren. Der Stechakt fand in der Weise statt, daß die Anophelen in Käfigen aus engmaschigem Tüll den Kranken auf die Bauchhaut gesetzt und unter Verdunkelung etwa 20 Minuten lang dort gelassen wurden. Die Untersuchung wurde in vier anschließenden Abschnitten durchgeführt. Der erste bezweckte die Infektion der Mücke durch das parasitenhaltige Blut geimpfter Patienten, und die Entwicklung der Plasmodien bis zum Sporozoitenstadium in der Speicheldrüse; hierzu sind durchschnittlich 10—14 Tage erforderlich (Kolle u. Hetsch). In der folgenden Phase sollte die Infektion gesunder Patienten durch die infizierten Anopheles erfolgen. Die Methodik war die des ersten Untersuchungsabschnittes. Ein Teil der im Experiment verwendeten Anopheles wurde getötet und mikroskopisch untersucht; in keinem der untersuchten Magendarmtrakte fanden sich Oocysten, wie sie bei der normalen Malaria stets zu finden sind; in den Speicheldrüsen wurden trotz Untersuchungen mit Oelimmersion keine Sporozoiten festgestellt, auch in vier Schnittserien eingebetteter ganzer Anopheles wurden keine Oocysten gefunden.

Abschnitt 3 umfaßte die Inkubationszeit der von den Anophe-

les gestochenen 6 Patienten, er belief sich auf 21 Tage, da man damit rechnen mußte, daß die Infektion unter den Bedingungen des Experimentes später anging als normal (n. Ziemann 8 bis 10 Tage). Trotzdem die verschiedensten Provokationsmaßnahmen (Injektion von Typhusvakzinen, Röntgenbestrahlung der Milz usw.) versucht wurden, blieben sämtliche Patienten symptomlos. Schließlich wurden im letzten Teil der Untersuchung diese Patienten, die gegen die Stichinfektion klinisch und parasitologisch refraktär geblieben waren, intravenös mit Malaria geimpft. Sämtliche Infektionen gingen nach der üblichen Inkubationszeit an und zeigten schon während der ersten Fieberatacke positive Parasitenbefunde. Der Fieberverlauf war der übliche und auch die charakteristische Chininempfindlichkeit der Impfmalaria wurde beobachtet. Diese Untersuchung der Uebertragungsfähigkeit der Impfmalaria durch Anopheles stellt das umfassendste unret allen Experimenten dar, das über diesen Gegenstand bisher publiziert worden ist, sowohl hinsichtlich des Mücken- als auch des Menschenmaterials. Es wurden im ganzen 120 männliche und weibliche Exemplare von Anopheles maculipennis verwendet. In der ersten Periode wurden 11 mit Impfmalaria aus den zwei verschieden alten Tertianastämmen der Klinik infizierte Patienten von Anopheles gestochen; es wurden bei den Spendern bis je 150 Stiche gezählt. Den ursprünglich malariagesunden Fällen des zweiten Untersuchungsabschnitts wurden im ganzen 127 Stiche gesetzt. Durch diese Untersuchungen wurde der zwingende Nachweis geführt, daß eine Uebertragung der Impfmalaria auf dem natürlichen Wege, das heißt, durch den Stich des Anopheles, auch bei Fällen, die im Kontrollexperiment auf Impftertiana prompt positiv reagierten, nicht möglich ist. Dieser Satz gilt allerdings wenigstens vorläufig nur für die alten gametenfreien Stämme der Impfmalaria Tertiana. Es wäre Aufgabe späterer Untersuchungen, festzustellen, ob diese Unübertragbarkeit der künstlichen Infektion auch für junge Stämme gilt, die nur wenige Menschenpassagen durchge-

macht haben. Es erscheint fast überflüssig, auf die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Praxis der Impftherapie der Paralyse einzugehen. Würde doch, wenn die Wiederholung dieser Experimente an noch größerem Material und unter anderen Bedingungen die Resultate der Wiener Schule bestätigt, der Nachweis geführt sein, daß nicht nur in anophelesfreien, sondern auch in mückenverseuchten Gebieten, z. B. in den Tropen, epidemiologische Bedenken gegen die Tertianaimpfung nicht erhoben werden können. Gerstmann hat neuerdings eine bisher unpublizierte Beobachtung von Weiß aus Triest mitgeteilt, die eine kasuistische Bestätigung der Wiener Resultate darstellt.

Trotzdem in der Gegend von Triest Anopheles maculipennis sehr reichlich zu finden ist, wurde in der dortigen psychiatrischen Klinik bei 60 malariabehandelten Fällen, die sich über 2 Jahre verteilten, keine einzige Infektion malariagesunder Personen beobachtet, obwohl überhaupt keine Schutzmaßnahmen gegen die Uebertragung getroffen worden waren.

Diese Auffassung der Wiener Schule und anderer Autoren wie Plehn, usw. über die Möglichkeit der Darstellung gametenfreier Tertianastämme für die Impftherapie der Paralyse wird durch eigene Untersuchungen an 7 Fällen von Paralysis progressiva der Charité-Nervenklinik in Berlin (Geheimrat Prof. Dr. Bonhoeffer) bestätigt.

Die Beobachtungen wurden in der Weise durchgeführt, daß diese 7 Fälle die mit unserem Malaria Tertianastamm, der von Anfang an als besonders leicht und scheinbar gametenfrei von Prof. V. Schilling für die Impfung ausgewählt war, infiziert worden waren, von mir vom ersten bis zum zehnten Fieberanfall d. h. bis zum Ende der Behandlung laufend beobachtet wurden. Der Stamm wurde von einem bulgarischen Studenten, der als Malariapatient in die Klinik kam, geliefert.

Es wurden täglich Blutausstriche und Dicke-Tropfenpräparate von jedem der Patienten angefertigt, mit der üblichen Technik

nach Giemsa gefärbt und auf das sorgfältigste mikroskropisch untersucht.

Als Beispiel des typischen klinischen und parasitologischen Verlaufs diene folgender Auszug aus der Krankengeschichte eines unserer Patienten.

Pat. Bl. 60 Jahre alt, in die Charité-Nervenklinik am 5. I. 26 mit der Diagnose Paralysis progressiva aufgenommen, wurde am 6. Januar mit Malaria Tertiana geimpft; das Blut stammte von Patient Ma. II. Bis zum 14. I. 26. keine Erscheinungen der Infektion. Daher wurde zum zweiten Male mit Malaria geimpft. Diesmal wurde das Blut von Patient He. geliefert.

Am 17. I. Nachmittags erster Fieberanfall, Schüttelfrost, dann Fieber mit 39°, Puls 140. Positiver Parasitenbefund (Schizonten), im dicken Tropfen und Ausstrich finden sich keine Gamaten.

18. I. Fieberfrei. Untersuchungen auf Gameten negativ.

19. I. Nachmittags zweiter Fieberanfall, Schüttelfrost, Temperatur 40,5. Puls 140. Im dicken Tropfen und Ausstrich keine Gameten.

20. I. Nachmittags dritter Anfall, Schüttelfrost, Fieber 40. Puls 140. Untersuchungen auf Gameten negativ.

21. I. Fieberfrei, Untersuchung des Blutes ergab das Vorhandensein von Schizonten, aber keine Gametenbildung.

22. I. Vierter Anfall, Schüttelfrost, Temperatur 40. Puls 130. Untersuchungen auf Gameten im dicken Tropfen und Ausstrich negativ.

23. I. Nachmittags fünfter Anfall, Schüttelfrost, Temperatur 40. Puls 160. Gameten negativ.

24. I. Sechster Anfall, Schüttelfrost, Fieber 40. Puls 140. Keine Gameten.

25. I. Siebenter Anfall, Schüttelfrost, Temperatur 40, Puls 140. Keine Gameten.

26. I. Achter Anfall, Schüttelfrost, Fieber 40,5. Puls 145. Blutuntersuchungen auf Gametenbildung negativ.

27. I. Neunter Anfall, Schüttelfrost, Temperatur 40,5. Puls 140. Keine Gameten.

Am 28. I. Zehnter Anfall, Schüttelfrost, Fieber 40,5. Puls 140. Keine Gameten.

29. I. Morgens bekam Patient 3mal täglich 0,5 Chin. sulf. per os. Fieberfrei, Puls normal. Untersuchungen ergaben wenige Parasiten, aber keine Gameten.

30. I. 3mal täglich 0,5 Chin. sulf. per os. Kein Fieber, Puls normal. Untersuchung des Blutes ergab spärliche Parasiten, aber keine Gameten.

Am nächsten Tage war der Patient fieber- und parasitenfrei und blieb es von da an.

Da dieser Befund in klinischer und parasitologischer Hinsicht für alle unsere Fälle typisch ist, so erübrigt es sich, die übrigen Krankengeschichten ausführlicher zu bringen; nur der Verlauf des Falles Gru. soll in der folgenden Tabelle I. eine kurze Darstellung finden. Das Bild der übrigen 3 Fälle war bis auf belanglose Differenzen des Fieberverlaufes usw. mit dem der geschilderten Fälle vollkommen identisch.

(Siehe Tabelle I nächste Seite).

Tabelle I.

Typisch gametenfrei bei Impfmalaria.

Name — Alter Krankheitstage	Temp.	Puls	Parasiten Schiz.	Parasiten Gameten	Bemerkungen
Gru. 40 J.					Impfung 9. I. 26
1. Tag	40	115	+	—	Schüttelfrost
2. „	39,5	110	+	—	„
3. „	fieberfrei		+	—	
4. „	40	120	+	—	„
5. „	39	115	+	—	„
6. „	39	115	+	—	„
7. „	39,5	125	+	—	„
8. „	fieberfrei		+	—	
9. „	40,5	120	+	—	„
10. „	40,5	125	+	—	„
11. „	40,5	140	+	—	„
12. „	40	140	+	—	„
13. „	40,5	130	+	—	„
14. „	40,5	126	+	—	„
15. „	fieberfrei		+	—	3mal tgl. 0,5 Ch. sulf. per os.
16. „	„		spärliche	—	3mal tgl. 0,5 Ch. sulf. per os.
17. „	„		keine	—	3mal tgl. 0,5 Ch. sulf. per os.

Um die von uns angenommene Gametenfreiheit unserer Stämme noch weiter sicher zu stellen, habe ich nach den Angaben von italienischen Autoren die bei der Behandlung der natürlichen Malaria eine provokatorische Wirkung kleiner Chinindosen auf die Gametenbildung bemerkt haben, bei einem unserer Fälle (Pat. Trop.) der wie die übrigen ständig gametenfrei war, mit dieser Methodik die Bildung von Gameten anzuregen versucht.

Die Chininreizmedikation wurde in der Weise ausgeführt, daß der Patient im zehnten Anfall, d. h. am Ende der Behandlung am ersten Tage 0,1 Ch. sulf. per os. bekam, am nächsten elften Anfall 0,25. Trotz dieser provokatorischen Maßnahme blieb der Patient vollständig gametenfrei und wurde vom übernächsten

Tage an mit der üblichen Dosis (3mal täglich 0,5 Ch. sulf.) Parasiten und fieberfrei gemacht.

Tabelle II.

Anfall	Temp.	Puls	Parasiten Schiz.	Parasiten Gameten	Bemerkungen
IX.	40	120	+	—	
X.	40,2	125	+	—	nachmittags 0,1 Ch. sulf.
XI.	39,9	120	+	—	nachmittags 0,25 Ch. sulf.
XII.	38	92	+	—	3mal täglich 0,5 Ch. sulf.

Vom XII. Anfall an 3 Tage lang 3 × täglich 0,5 Ch. sulf.
Parasiten werden negativ, fieberfrei.

Die vorstehende Tabelle II stellt einen Ausschnitt aus dem Krankheitsverlauf des Pat. Trop. von IX. Anfall bis zum Aussetzen der Behandlung dar.

Wie vorher erwähnt, haben in neuerer Zeit russische Autoren (Epstein usw.) die Autotransfusion kleinerer Mengen von Eigenblut des Patienten als Methode zur Anregung bzw. Förderung der Gametogonie bei Impfmalaria empfohlen und ausgeführt.

Sie fanden als Resultat der Injektion ein reichlicheres und schnelleres Auftreten von Gameten im Blutbild ihrer Fälle als normal.

Auf Grund dieser Ergebnisse haben wir bei unserem Fall Mül. durch intragluteale Eigenblutinjektion Gametenbildung hervorzurufen versucht. Der 32-jährige Pat. Mül. wurde am 21. I. 26 mit der Diagnose Paralysis progressiva in die Nervenklinik aufgenommen und am 25. I. 26 mit Malariablut von Pat. Gru. geimpft. Der Krankheitsverlauf war der übliche, das Blut dauernd gametenfrei. Nach dem 7. Anfall erhielt der Patient nach der von den russischen Autoren angegebenen Technik eine Autotransfusion von 20 ccm Blut. Das Blut wurde aus dem Vena mediana cubiti entnommen und gleich darauf, ohne zur Gerinnung Zeit zu lassen, intramuskulär in die regio glutea injiziert. Der Patient

zeigte nach der Injektion keine wesentlichen Erscheinungen. Das in dem kurz danach eingetretenen achten Anfall untersuchte Blut enthielt die übliche Menge von Schizonten, aber keine sexualen Formen. Auch die weiteren 2mal tgl. vorgenommenen Blutuntersuchungen im Ausstrich und dicken Tropfen ergaben vollkommene Gametenfreiheit des Blutbildes. Nach dem zehnten Anfall erhielt der Patient 2mal tgl. 0,5 Ch. sulf. per os und war nach drei Tagen fieber- und parasitenfrei.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen ist das folgende: bei keinem unserer mit Malaria Tertiana-Stämmen geimpften Fällen konnten trotz sorgfältigster Untersuchung Gametenformen des Parasiten beobachtet werden, obwohl der klinische Verlauf und der therapeutische Erfolg der Impfung durchaus normal war. Die von der Wiener Klinik und anderen Autoren gemachte Beobachtung, die durch unsere Untersuchungsergebnisse eine Unterstützung erfährt, daß es ältere durch viele Menschenpassagen gametenfreie Stämme von Impfmalaria Tertiana gibt und die daraus resultierende Unübertragbarkeit der Infektion auf dem natürlichen Wege sind von größter praktischer Wichtigkeit für die Malariatherapie der Paralyse.

Die Gefahr der Weiterverbreitung der Malaria von einer künstlichen Infektion aus, ist für die Länder der gemäßigten und kalten Zone verhältnismäßig gering, da in diesen Gegenden, obwohl auch hier Anopheles vorkommt, die notwendigen Bedingungen für die Entwicklung der Parasiten in der Mücke im allgemeinen nicht gegeben sind. Die Mücke braucht zu ihrer Fortpflanzung sumpfige Gegend mit stehenden Gewässern, Teiche, Tümpel usw. Wärme und Feuchtigkeit begünstigen die Entwicklung, namentlich schlecht kultivierte Landstriche mit großer Bodenfeuchtigkeit und Sumpfland sind Brutstätten der Anopheles und damit auch der Malaria.

Daß die große Anzahl der Infektionen, die das heimkehrende Heer aus Malarialändern mitbrachte, nicht zu einer

größeren Epidemie geführt hat, ist der beste Beweis für die geringen Aussichten einer Weiterverbreitung der künstlichen Malariainfektion in Gegenden wie Deutschland.

Ganz anders liegen die Verhältnisse in malariaverseuchten Gegenden d. h. tropischen und subtropischen Gebieten, in denen Anopheles massenhaft vorkommt und optimale Bedingungen für die Entwicklung der Parasiten im Zwischenwirt sich vorfinden. Namentlich in den Ländern der Süd-Amerikanischen Nordküste (Venezuela usw.) ist die Verwendung nur sicher gametenfreier Stämme von Tertianaparasiten die unerläßliche Voraussetzung für die Einführung und Verbreitung der Malariatherapie, da hier eine Impfung mit gametenhaltigen Stämmen mit Sicherheit zur Ausbreitung der Infektion führen würde. Außerdem sind in diesen gefährdeten Gebieten noch besondere Schutzmaßnahmen gegen die Gefahr einer Superinfektion von außen her notwendig; in den Gegenden der gemäßigten Zone sind diese Vorkehrungen überflüssig.

Vor allen Dingen ist es zweckmäßig, daß die therapeutische Malariaimpfung in den gefährdeten Gebieten nicht in der Privat-Praxis, sondern nur in geschlossenen Anstalten durchgeführt wird, da hier eine sichere Isolierung der geimpften Patienten von der gesunden Umgebung erreicht werden kann. Ferner sind alle Maßnahmen allgemeiner Art zu beobachten, die bei der gewöhnlichen Malaria verwendet werden, z. B. Drahtschutz aller Fenster und Türen und sonstigen Oeffnungen der betreffenden Hospitäler. Die Türen müssen ein Vorbau aus Drahtgaze haben, um während der Oeffnung gesichert zu sein, außerdem empfiehlt sich die Verwendung automatischer Türschließer. Nicht zu vernachlässigen ist auch die möglichst sorgfältige Sanierung aller anophelesverdächtigen Stellen in der Umgebung.

Zusammenfassung.

Wenn wir die Ergebnisse der Wiener Schule und unsere eigenen Untersuchungsresultate berücksichtigen, so läßt sich zusammenfassend folgendes sagen: die Existenz gametenfreier Stämme der Impfmalaria Tertiana kann als sicher gelten und es empfiehlt sich für die Impftherapie der Paralyse nur solche Stämme von Tertiana zu verwenden, die durch viele Menschenpassagen völlig gametenfrei geworden sind.

Literatur-Verzeichnis.

Barzilai-Vivaldi, G. u. Kauders, O.: Die Impfmalaria experimentell durch Anopheles nicht übertragbar. Wien. Klin. Wochenschrift. N. 41. S. 1055. 1924.

— Unübertragbarkeit alter Impfmalariastämme durch Anopheles. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. Bd. 103. H. 4, S. 744. 1924.

Doerr u. Kirschner: Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 92, H. 2, S. 279. 1921.

Epstein, Rubinstein, Elias Metschnikow. Moskau. Beiträge zur experimentellen Malariaforschung. (Immunitätsfragen, Chininwirkung). Archiv f. Schiff- und Tropenhygiene. Beih. i. Bd. 29. 1925.

Gerstmann, J.: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Auflage 1925.

Kirschbaum, W.: Weitere parasitologisch-klinische und histopathologische Untersuchungen bei malariabehandelten Paralytikern. Vortrag, gehalten in der gem. Sitzung der psych.-neurologischen und syphilodologischen Sektion der Naturforscherversammlung in Insbruck am 27. September 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neur. und Psych., Bd. 39 1925.

Kolle, u. H. Hetsch: Die Experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. VI. Auflage. Bd. II. Berlin u. Wien, Urban u. Schwarzenberg. 1922.

Kyrle (Wien): Berichte über weitere Erfahrungen mit der Wagner-Jaureggschen Malariabehandlung. Deutsche Med. Wochenschr. 7. XI. 24. Jahrg. 50.

Martini, E.: Ueber den augenblicklichen Stand der Malariaverbreitung in Deutschland, ihre Bedeutung und Prophylaxe. Klinische Wochenschr. 3. Jahrg. 1, 1924.

Mühlens u. Kirschbaum: Parasitologische und klinische Beobachtungen bei künstlichen Malaria- und Rekurrensübertragungen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 94, H. 2 1921.

— Weitere parasitologische Beobachtungen bei künstlichen Malariainfektionen von Paralytikern. Archiv f. Schiff- und Tropenhygiene. Bd. 28, S. 131/144. 1924.

Plehn: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. 50. Nr. 5, S. 126, 1924.

R. Ross: Das Malariafieber, dessen Ursachen, Verhütung u. Behandlung. Liverpooler Schule f. Tropische Heilkunde 1904.

Wagner-Jauregg: Ueber die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen. Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurologie Bd. 7, 1887.

— Behandlung der progressiven Paralyse mit Tuberkulininjektionen. Ber. d. XVI. intern. Kongr. in Budapest, 1909.

— Die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse. Psychiatr. neurolog. Wochenschr. Bd. 20, S. 132 u. 251, 1918, 1919.

— Unübertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelen im experimentellen Versuch. Mitteilung in der gemeins. Sitzung der neurolog. psychiatrischen und syphilodologischen Sektion der Naturforscherversammlung in Innsbruck am 27. September 1924. Referat im Zentralbl. f. d. ges. Neurolog. u. Psych. Bd. 39, S. 468. 1925.

Ziemann, H.: Die Malaria. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten. Bd. 3, III. Aufl. 1919.

Lebenslauf.

Ich, Andreas Torres, kath. Konf. wurde geboren am 10. Nov. 1896 zu Upata in Venezuela als Sohn des Landwirtes Marcelino Torres und seiner Ehefrau Mercedes geb. Rendon.

Nach Ablegung des Abiturientenexamens im Jahre 1914 beabsichtigte ich zum Studium nach Europa zu fahren, wurde daran aber durch den Kriegsausbruch verhindert, sodaß ich mich 5 Jahre lang der Landwirtschaft in meiner Heimat widmete. Im Jahre 1919 fuhr ich nach Italien, bezog die Universität in Rom, wo ich die ärztliche Vorprüfung ablegte. Alsdann begab ich mich nach Deutschland und wurde am 12. Nov. 1923 auf der Berliner Universität immatrikuliert.

In den hiesigen Kliniken besuchte ich die Vorlesungen und Kurse der Inneren Medizin bei den Herren Professoren: Kraus, His, Goldscheider, V. Schilling und Zondek; in der Chirurgie bei den Herren Professoren: Bier, Hildebrand, Klapp und Baetzner; in der Geburtshilfe bei den Herren Professoren: Stoeckel, Warekros und Schäffer.

Außerdem hörte ich die Vorlesungen der Herren Professoren: Lubarsch, Czerny, Passow, Bonhoeffer, Krückmann, Heffter, von Eicken, Arndt, Hahn, Kopsch, Joseph, Joachimoglu, Heymann, Bickel, Fränkel, Lewin, Strauch und Schück.

Allen diesen verehrten Lehrern spricht der Verfasser hier seinen aufrichtigsten Dank aus.